

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année scolaire 1903-1904. — N° 63.

Travail du Laboratoire de Médecine expérimentale et comparée
de l'Université de Lyon.

CONTRIBUTION EXPÉRIMENTALE
A L'ÉTUDE
DE
LA LEUCOTHÉRAPIE

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Et soutenue publiquement le 21 décembre 1903

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Henri TOUZET

ÉLÈVE DE L'ÉCOLE DU SERVICE DE SANTÉ MILITAIRE

Né à Louroux-Hodement (Allier), le 46 janvier 1879.



LYON, IMPRIMERIE R. SCHNEIDER

Quai de l'Hôpital, 9.

1903

Travail du Laboratoire de Médecine expérimentale et comparée
de l'Université de Lyon.

CONTRIBUTION EXPÉRIMENTALE
A L'ÉTUDE
DE
LA LEUCOTHÉRAPIE



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41553404_0055

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année scolaire 1903-1904. — N° 63.

Travail du Laboratoire de Médecine expérimentale et comparée
de l'Université de Lyon.

CONTRIBUTION EXPÉRIMENTALE
A L'ÉTUDE
DE
LA LEUCOTHÉRAPIE

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Et soutenue publiquement le 21 décembre 1903

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Henri TOUZET

ÉLÈVE DE L'ÉCOLE DU SERVICE DE SANTÉ MILITAIRE

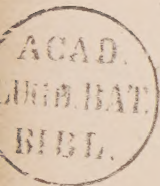
Né à Louroux-Hodement (Allier), le 16 janvier 1879.



LYON, IMPRIMERIE R. SCHNEIDER

Quai de l'Hôpital, 9.

1903



PERSONNEL DE LA FACULTÉ

MM. LORTET DOYEN.
LACASSAGNE ASSESSEUR.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. PAULET, CHAUVEAU.

PROFESSEURS

Cliniques médicales.	}	MM. LÉPINE.
Cliniques chirurgicales		BONDET.
Clinique obstétricale et Accouchements.		BARD.
Clinique ophtalmologique		PONCET.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques		JABOULAY.
Clinique des maladies mentales.		X.
Clinique des maladies des enfants.		GAYET.
Physique médicale		GAILLETON.
Chimie médicale et pharmaceutique.		PIERRET.
Chimie organique et Toxicologie		WEILL.
Matière médicale et Botanique		MONOYER.
Parasitologie.		HUGOUNENQ.
Anatomie		CAZENEUVE.
Anatomie générale et Histologie.		BEAUVISAGE.
Physiologie		LORTET.
Pathologie interne.		TESTUT.
Pathologie externe		RENAUT.
Pathologie et Thérapeutique générales.		MORAT.
Anatomie pathologique		TEISSIER.
Médecine opératoire.		AUGAGNEUR.
Médecine expérimentale et comparée.		MAYET.
Médecine légale		TRIPIER.
Hygiène.		POLLOSSON (M)
Thérapeutique		ARLOING.
Pharmacologie		LACASSAGNE.
		COURMONT (J.).
		SOULIER.
		FLORENCE.

PROFESSEUR ADJOINT

Physiologie, cours complémentaire M. DOYON.

CHARGÉS DE COURS COMPLÉMENTAIRES

Clinique des maladies des femmes.	MM. POLLOSSON (A.), agrégé.
Maladies des voies urinaires	CHANDELUX, —
Maladies des oreilles, du nez et du larynx	LANNOIS, —
Propédeutique médicale	ROQUE, —
Propédeutique chirurgicale.	ROLLET, —
Propédeutique de gynécologie.	CONDAMIN, —
Anatomie pathologique	DEVIC, —
Accouchements.	FABRE, —
Matière médicale	MOREAU, —
Anatomie topographique.	DURAND, —

AGRÉGÉS

MM. ROUX.	MM. SIRAUD.	MM. BÉRARD.	MM. VILLARD.
COLLET.	DURAND.	SAMBUC.	TIXIER.
BOYER.	PIC.	BORDIER.	FABRE.
BARRAL.	PAVIOT.	COURMONT (P.).	REGAUD.
MOREAU.	NOVE-JOSSERAND.	CHATIN.	CAUSSE, ch...
VALLAS.			

M. BEAUDUN, Secrétaire.

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

MM. ARLOING, *Président* ; ROUX, *Assesseur* ;

MM. PAVIOT et COURMONT (P.), *Agrégés*.

La Faculté de médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

A MON PÈRE ET A MA MÈRE

A mon Président de thèse

M. le Professeur ARLOING

CORRESPONDANT DE L'INSTITUT

Il y a deux ans que nous avons eu l'honneur d'être admis dans le laboratoire de Monsieur le professeur ARLOING. Qu'il nous permette de lui adresser aujourd'hui tous nos remerciements pour le charmant accueil qu'il nous a fait et pour toutes les marques de bienveillance qu'il n'a cessé de nous prodiguer. C'est lui qui nous a suggéré l'idée de notre thèse, mettant à notre disposition toutes les ressources de son laboratoire, et c'est sous sa haute direction que nous avons entrepris toutes nos expériences. Il veut bien nous donner une nouvelle preuve de sa bienveillance en acceptant la présidence de cette thèse, nous tenons à l'assurer de toute notre reconnaissance.

Monsieur le docteur DESCOS, préparateur au laboratoire de médecine expérimentale et comparée, s'est intéressé vivement à nous, au cours de notre séjour au laboratoire. Il nous a été d'un secours inappréciable dans toutes nos expériences et dans la rédaction de ce travail, ne nous ménageant ni sa peine, ni ses conseils éclairés; il a donc droit à toute notre gratitude.

Que Monsieur le docteur NICOLAS, chef des travaux, que Monsieur le professeur agrégé P. COURMONT soient également assurés de nos meilleurs sentiments.

Enfin, nous n'aurions garde d'oublier Monsieur le docteur MONTILLIER, qui fut notre premier maître, et qui nous a toujours témoigné beaucoup d'intérêt.

Messieurs les docteurs FOURNIER, BERTON, FOURCADE et COLIN voudront bien croire à tous nos remerciements, eux dont l'amitié nous fut si précieuse durant ces trois années d'école.

AVANT-PROPOS

Les très nombreux travaux accomplis ces dernières années, sur l'immunité et les moyens de défense de l'organisme, ne se sont pas bornés à des résultats théoriques mais ont déjà produit des effets pratiques dont la portée est considérable.

C'est ainsi que l'utilisation des propriétés antimicrobiennes et surtout antitoxiques, préventives ou curatives des sérums, constitue une méthode thérapeutique de grande valeur.

D'autre part, la connaissance du rôle de plus en plus important joué par les leucocytes dans la défense de l'organisme — puisque indépendamment des fonctions des leucocytes dans la phagocytose, ce serait encore aux leucocytes que, d'après **METCHNIKOFF** et ses élèves, les sérums emprunteraient toutes leurs propriétés —

a tout naturellement conduit à l'essai d'une méthode thérapeutique nouvelle : le traitement par les leucocytes eux-mêmes, la « leucocytothérapie »; encore désignée sous le nom de « leucocythérapie » (LANDOUZY) ou pour simplifier la « leucothérapie », terme qui tend à entrer dans le langage médical courant.

Notre maître, le professeur ARLOING, a été un des premiers à se demander si, en élevant artificiellement la leucocytose des animaux, on augmenterait pas par là-même leur résistance aux infections et aux intoxications. C'est la vérification expérimentale de cette idée que notre maître a bien voulu nous confier il y a deux ans, à notre entrée dans son laboratoire, qui constitue l'origine de notre travail inaugural.

A vrai dire, la méthode leucothérapique est encore dans sa toute première enfance ; les essais qui ont été faits sont rares, encore peu concluants, d'ailleurs fort peu connus. C'est pourquoi il nous a paru intéressant de les réunir ici dans un chapitre d'ensemble qui constituera la première partie de notre travail.

La deuxième partie sera réservée à l'exposé de nos expériences personnelles et de la technique que nous avons adoptée dans nos recherches.

Nous verrons ensuite s'il est possible de tirer quelques conclusions sur la valeur de la méthode leucothérapique.

PREMIÈRE PARTIE

EXPOSÉ DE L'ÉTAT ACTUEL DE LA QUESTION DE LA "LEUCOTHÉRAPIE"

CHAPITRE PREMIER

ORIGINE DE LA LEUCOTHÉRAPIE : LE RÔLE DES LEUCOCYTES DANS LA DÉFENSE DE L'ORGANISME

C'est à METCHNIKOFF (1) que revient l'honneur d'avoir montré, le premier, le rôle joué par les globules blancs dans la défense de l'organisme contre les agents infectieux. Ses premiers travaux pour établir la réalité de ce qu'il considérait d'abord comme des hypothèses, il les fit à Messine, en 1882, sur des êtres inférieurs. Frappé de la théorie de l'inflammation, exposée par CONHEIME dans son traité de pathologie générale, il traumatisa des biffinaires ou larves d'étoiles de mer, produisant ainsi au point blessé une affluence considérable de cellules amiboïdes ; il en conclut que les leucocytes jouaient un rôle considérable dans la défense

(1) METCHNIKOFF. — *L'Immunité dans les maladies infectieuses*, 1901.

contre les agents extérieurs, théorie absolument opposée aux idées régnantes à ce moment.

Ces premiers résultats conduisirent tout naturellement l'auteur à rechercher le rôle de ces mêmes leucocytes, non plus seulement dans les inflammations locales, mais dans les infections générales et les intoxications. Ainsi, un peu plus tard, en 1883, il eut l'idée de s'adresser aux vertébrés, montrant que l'introduction dans l'organisme d'un agent étranger septique ou non amène de l'inflammation avec diapédèse de globules blancs. Il distingue deux variétés de globules blancs : les uns semblent aptes à résorber les cellules animales et les globules sanguins : ce sont les macrophages ; les autres s'attaquent de préférence aux microbes : ce sont les microphages.

Ces mêmes leucocytes, après avoir entouré les microbes, les englobent et leur fournissent un milieu très défavorable où ceux-ci ont vite fait de périr ; au cas où il s'agit de microbes très résistants, comme le bacille de Koch, ils ne peuvent « germer ni se reproduire ». Il s'agit donc là d'une véritable digestion phagocytaire se faisant, paraît-il, dans un milieu faiblement acide, mais pouvant également s'accomplir dans un milieu alcalin. Ce terme de « phagocytisme » fut créé par METCHNIKOFF lui-même et la théorie basée sur cette propriété des cellules défensives devint la *théorie phagocytaire*.

METCHNIKOFF, à la suite de nombreuses recherches, s'est ensuite attaché à démontrer qu'en plus de ce rôle antimicrobien, les leucocytes joueraient également un rôle antitoxique par suite de la sécrétion d'une sub-

tance capable d'atténuer, sinon de détruire, l'action nocive des différentes toxines introduites dans l'organisme. En effet, il se passe pour celles-ci ce qui se passe dans les infections bactériennes : la pénétration d'une toxine dans l'organisme provoque une hyperleucocytose très prononcée : rien d'étonnant à ce que les leucocytes augmentés de nombre soient producteurs d'antitoxines ou même absorbent directement les toxines. M. METCHNIKOFF n'a-t-il pas démontré, en 1898, que chez la poule une partie de la toxine tétanique est absorbée par les leucocytes. « Il se pourrait donc bien que ce fussent précisément les leucocytes qui rempliraient le rôle de protéger l'organisme contre la pénétration de ce poison dans les centres nerveux sensibles. » De même « la grande sensibilité des leucocytes vis-à-vis des toxines microbiennes permet de supposer que ces cellules ont une importance dans la lutte de l'organisme contre les poisons. »

Ne pourrait-on même pas aller plus loin et penser que les différentes propriétés bactéricides que l'on attribue aux humeurs de l'organisme, elles les empruntent probablement aux leucocytes.

Quoi qu'il en soit, la théorie phagocytaire fut bien mal accueillie au début, par la plupart des savants qui s'occupaient de la question, et Lord LISTER, à un congrès britannique, en 1896, ne craignit pas de dire : « Si jamais il y a eu un chapitre romanesque en pathologie, c'est assurément celui de l'histoire du phagocytisme ». En Allemagne, nouveaux adversaires avec BAUMGARTEN, ZIEGLER, WEIGERT, BUCHNER surtout qui, bien que

le plus endurci, finit par déclarer au Congrès international de médecine de Paris, en 1900, que « l'activité phagocytaire a, dans beaucoup de cas, une importance décisive pour vaincre les processus infectieux ».

A l'heure actuelle, bien que la lutte ne soit pas entièrement finie et qu'à chaque instant des discussions soient rallumées sur ce sujet, la théorie des phagocytes compte de plus en plus d'adeptes et chaque jour paraissent de nouveaux travaux pour démontrer le rôle considérable joué par les leucocytes dans toutes sortes d'infections et d'intoxications.

La diphtérie, par exemple, est peut-être l'infection qui a donné lieu au plus grand nombre de travaux soit cliniques, soit expérimentaux. A son sujet, les résultats furent contradictoires dès le début, et les auteurs ne paraissent pas encore tout à fait d'accord. Ainsi, en 1894, GABRITCHEWSKY (1) constate une hyperleucocytose progressive et très élevée dans les cas mortels d'infection diphtérique, une hyperleucocytose légère ou leucocytose nulle dans les cas suivis de guérison.

CHATENAY (2), la même année, tire des conclusions d'un très petit nombre d'expériences et arrive à des résultats différents pour chacune d'elles.

En 1897, MM. NICOLAS et P. COURMONT (3), reprenant cette question de la leucocytose dans le cours de

(1) GABRITCHEWSKY. — Leucocytes dans la diphtérie, *Annales Institut Pasteur*, décembre 1894.

(2) CHATENAY. — *Réactions leucocytaires vis-à-vis de certaines substances végétales et animales*. Thèse de Paris, 1894.

(3) NICOLAS et P. COURMONT. — Etude de la leucocytose dans l'intoxication et l'immunisation expérimentale par la toxine diphtérique. *Archives de Médecine expérimentale*, juillet 1897. •

l'intoxication expérimentale par la diphtérie, concluent que « dans l'intoxication rapide par doses massives de toxine diphtérique, le lapin ne présente jamais d'hypoleucocytose, mais plus souvent une hyperleucocytose très légère, et plus rarement une hyperleucocytose très élevée ; l'intoxication lente produit presque toujours une hyperleucocytose dont le degré est variable, plutôt selon la susceptibilité de l'animal que selon la dose injectée... Ces phénomènes doivent faire considérer l'hyperleucocytose comme une réaction de défense de l'organisme au cours de l'intoxication ».

D'après BESREDKA (1), il ne faut pas considérer dans l'intoxication diphtérique une variation quantitative totale des leucocytes, mais une variation quantitative spécialisée, une hyperpolynucléose ; or, pour METCHNIKOFF, le polynucléaire est l'élément essentiel de la phagocytose.

Il semble donc exister un rapport direct et proportionnel de la leucocytose et de l'intoxication diphtérique.

En 1898, METCHNIKOFF (2), recherchant l'influence de l'organisme sur les toxines et en particulier sur les toxines tétaniques, a vu que les leucocytes (comme cela a déjà été dit précédemment) étaient capables d'absorber les toxines comme ils sont capables d'englober et de tuer les microbes. L'injection de toxine tétanique à des poules, animaux très résistants, et à des cobayes,

(1) BESREDKA. — Leucocytose dans la dyphérie, *Annales Institut Pasteur*, 1898.

(2) METCHNIKOFF. — Leucocytose et toxine tétanique, *Annales Institut Pasteur*, 1898.

animaux beaucoup plus sensibles à cette toxine, produit une hyperleucocytose considérable : « ce sont ces leucocytes augmentés de nombre qui s'emparent de la toxine et la détruisent ».

Cette hyperleucocytose polynucléaire s'observe également dans les infections pyogènes, qu'il s'agisse de streptocoques, de staphylocoques ou de pneumocoques. Dans la pneumonie, par exemple, on a remarqué que la courbe leucocytaire suivait dans les grandes lignes celle de la température et qu'il y avait rapport direct entre l'intensité de la leucocytose et l'évolution favorable de la maladie.

L'évolution de la leucocytose suit aussi la courbe thermique dans l'érysipèle (CHANTEMESSE et REY), dans les suppurations chaudes où l'évacuation du pus coïncide avec une chute de la leucocytose.

Même dans les maladies qui n'ont pas cette marche cyclique, nous voyons la leucocytose aller avec la température, tels le rhumatisme articulaire aigu, la blennorrhagie, les angines.

Dans toutes ces affections, une hypoleucocytose est généralement l'indice d'un état très grave.

Dans les maladies à leucocytose mononucléaire, la courbe leucocytaire ne paraît pas aussi régulière (variole, fièvre typhoïde) ; néanmoins, il y a hypermononucléose plus ou moins considérable suivant que l'organisme se défend bien ou mal. C'est ce qu'ont vu MM. Jules COURMONT et LESIEUR (1) dans l'étude très

(1) J. COURMONT et LESIEUR. — Formule hémoleucocytaire dans la rage. *Comptes rendus de la Société de Biologie*, février 1901.

approfondie qu'ils ont faite de la marche de la formule hémoleucocytaire dans la rage.

Il faut dire par contre que, dans quelques maladies, il est de règle d'observer une hypoleucocytose ou leucopénie : la malaria en est le type (ROGERS).

Enfin, d'une façon générale, dans la convalescence des maladies infectieuses, c'est-à-dire dès que l'organisme n'a plus à soutenir la lutte contre les différents agents qui s'acharnaient contre lui, il y a retour des leucocytes au chiffre normal.

Synthétisons maintenant ces divers résultats, à peu près identiques entre eux, soit pour les infections, soit pour les intoxications en général ; nous voyons que les variations dans le nombre des leucocytes indiquent la plus ou moins grande résistance de l'organisme et sa défense plus ou moins énergique ; ainsi l'*hyperleucocytose* progressive et régulière est l'indice d'une résistance énergique de la part du sujet et fait présager une heureuse issue ; au contraire, l'*hypoleucocytose* progressive indique que la résistance de l'organisme est minime et insuffisante et apporte un pronostic défavorable.

L'idée de la *leucothérapie* est dès lors tout à fait justifiée ; il s'agit d'augmenter la résistance des sujets en augmentant leur leucocytose par l'injection de substances capables de produire la multiplication des globules blancs.

CHAPITRE II

ESSAIS EXPÉRIMENTAUX DE " LEUCOTHÉRAPIE "

Les premiers essais leucothérapiques tentés au point de vue expérimental remontent à 1894 et ont été entrepris par JAKSCH (1), de Prague. On sait que, dans une pneumonie, l'absence de leucocytose est l'indice d'une grande virulence du pneumocoque, donc l'indice d'un mauvais pronostic, et qu'inversement s'il n'y a pas de tare organique ou fonctionnelle, l'existence d'une hyperleucocytose est d'un pronostic favorable. C'est, partant de ce principe, que JACKSCH produisit d'abord, sur un animal sain, de la leucocytose soit par inoculation de certaines toxines (tuberculose de Koch, culture de staphylocoque jaune stérilisée par l'ébullition) soit d'un médicament comme la pilocarpine. Répétant la même inoculation sur un animal auquel il avait le soin d'injecter préalablement une culture de pneumocoques, il vit que cette inoculation n'avait plus au-

(1) Cité par LANDOUZY. — Article « Pneumococcie » du *Traité de Médecine* de BROUARDEL et GILBERT. Tome I, p. 618.

cun effet leucocytogénique par suite de l'action toxique du pneumocoque sur les globules blancs.

Un an plus tard, en 1895, LÆWY et RICHTER(1), continuant cette question de la leucothérapie, nous ont laissé des travaux très intéressants sur le choléra des poules, la toxine diphtérique et le pneumocoque. La spermine fut leur substance de choix pour produire l'hyperleucocytose chez les animaux qu'ils soumettent aux infections précitées.

Voici le résultat de quelques-unes de leurs expérimentations toutes faites sur l'animal ordinaire des laboratoires, le lapin.

Expérience avec le choléra des poules.

a) Injection de 0 gr. 01 d'une culture de choléra des poules en bouillon.

La température monte à 41°2 et l'animal succombe un jour après l'injection.

b) Même injection de 0 gr. 01 d'une culture de choléra des poules en bouillon. En plus, injection intraveineuse de 1, 5 gr. de spermine.

La température baisse progressivement oscillant entre 39°2 et 39°8. Trois jours après l'animal redevient gai, il mange ; quatre jours après il est guéri.

c) Avec 0 gr. 15 de la même culture :

Mort au bout d'un jour.

d) Avec 0 gr. 015 de la même culture, mais avec adjonction d'une injection intraveineuse de 2 grammes de spermine et de 1 gr. le lendemain :

Mort au bout de deux jours.

(1) LÆWY et RICHTER. — *Archiv. für Pathologie Anatomic*, C. L. I, 2°.

Expérience avec le pneumocoque.

a) Injection sous-cutanée à un chien de 0,00005 d'une culture de pneumocoques en bouillon.

La température monte à 40°8 et l'animal meurt deux jours après.

b) Même injection de culture de pneumocoques; en plus, injection intraveineuse de 1 gr. 5 de spermine.

L'animal succombe trois jours après.

c) Injection sous-cutanée de 0,0001 de la même culture. Mort deux jours après.

d) Même injection; en plus, injection intraveineuse de 1 gr. 5 de spermine, le lendemain et le surlendemain, 1 gr.

L'animal survit et 7 jours après la guérison est achevée.

La spermine, dans ces cas, a produit une hyperleucocytose assez active oscillant entre les chiffres de 18.000 à 26.000.

Ces auteurs ont également eu des résultats satisfaisants avec la nucléine à la dose de 0 gr. 15 en injection intraveineuse.

D'une façon générale, c'est avec le pneumocoque que leurs essais ont été le plus concluants; avec la toxine dyphtérique, et surtout avec le choléra des poules, ils n'ont pu obtenir de succès appréciable.

Il découle en outre de leurs expériences qu'il faut tenir un compte énorme du moment où est faite l'injection de substance leucocytogène : cette injection est-elle faite simultanément avec l'injection de toxine et répétée le lendemain, l'organisme résiste beaucoup mieux à l'infection, et si l'animal ne guérit pas, du moins la survie est-elle très notable. Cette injection est-elle faite au contraire deux heures après celle de la

toxine, la mort de l'animal n'est que très peu retardée.

Après LÆWY et RICHTER arrive JACOB (1) en 1896, qui publie ses expériences personnelles dans un article intitulé : « De l'influence des variations leucocytaires produites artificiellement sur l'évolution des maladies infectieuses ». Après un résumé de la question de la leucocytose et de la théorie phagocytaire de METCHNIKOFF, l'auteur donne un aperçu des principaux travaux entrepris dans cette voie par différents expérimentateurs allemands. Il expose les expériences de LÆWY et RICHTER (2), de GOLSCHIEDER et d'autres encore faites dans le but de montrer les relations existant entre la leucocytose et les maladies infectieuses. Lui-même ensuite, parle de sa propre méthode et des résultats qu'il a obtenus.

Il injecte chez des animaux tantôt à la phase d'hypo-leucocytose, tantôt à la phase d'hyperleucocytose, des microbes, qui dans l'espèce étaient soit, le bacille de la septicémie des souris, soit le pneumocoque. Dans le premier cas la température de l'animal monte rapidement et la mort suit à brève échéance ; dans le second, la température se maintient à la normale ; s'élève-t-elle au contraire, c'est pour redescendre au bout de quelques jours. Dans ce cas, l'animal guérit.

L'injection thérapeutique leucocytogène est donc bien plus souvent suivie de succès lorsqu'on a soin de la faire au moment où les globules blancs de l'animal circulent déjà en grand nombre dans le sang.

(1) JACOB. — *Zeitschrift für Klinische Medicine*, 1896.

(2) *Loco citato*.

Pour produire cette hyperleucocytose artificielle, JACOB s'est adressé à l'hémialbumose ou à protalbumose en injection sous-cutanée à la dose de 5^{cm}10 ou en injection intraveineuse à la dose de 1^{cm}4. Il a eu, par ce moyen, des hyperleucocytoses parfois énormes, pouvant s'élever jusqu'au chiffre de 40.000 leucocytes par millimètre cube.

Dans un second travail, le même auteur fit à des lapins des injections de sérum, de sang et d'extrait de leucocytes ; opérant comme précédemment il vit que le sérum et le sang ne donnaient pas d'aussi bons résultats que l'extrait de leucocytes.

La même année, les injections d'albumose ont également donné entre les mains de HAHN (1), quelques résultats favorables dans des infections charbonneuses.

Un an plus tard, en 1897, GRAMMATSCHIKOFF (2), pour protéger des animaux de la même infection, s'est servi d'extrait de testicule et d'extrait de thymus : ses expériences ont presque toutes été négatives.

PAWLOWSKI (2), a produit, toujours à la même époque, une chimiotaxie positive à l'aide de la protéine ; il a fait plus, il a amené la guérison et même l'immunité contre une de ces infections arrivée déjà à un stade très avancé.

Au congrès de Budapest, VAUGHAN (2) rapporte l'expérience suivante : il a pu, par une injection sous-cutanée d'acide nucléique, immuniser des lapins contre des inoculations de cultures virulentes de diplocoques

(1) HAHN. — *Archiv. für Hygiene*, 1896.

(2) Auteurs cités par M. LABBÉ. — Dans l'article « Essais de Leucothérapie dans les infections », *Presse médicale*, juill. 1903.

de la pneumonie. « En continuant longtemps ces injections de nucléine on peut avoir, dit-il, une immunisation permanente. »

L'injection de peptone, de protalbumose et de spermine a également donné quelques hyperleucocytoses à KRAUSMANN (1), qui, en 1898, employa ces diverses substances pour protéger des lapins contre la bactérie charbonneuse, le bacille du choléra et le pneumocoque.

Il n'est pas jusqu'à l'extrait de sangsue dont on ne se soit servi comme substance leucocytogène. C'est BOSC et DELEZENNE (2) qui, s'adressant à des lapins et à des chiens, ont utilisé cette substance anticoagulante. Ils constatèrent qu'avec l'injection préventive et intraveineuse de cette dernière, le colibacille et le streptocoque virulents n'avaient presque plus d'action nocive sur l'organisme des animaux inoculés.

(1) Thèse de Saint-Pétersbourg, 1898.

(2) Auteurs cités par M. LABBÉ. — *Loc. cit.*

CHAPITRE III

ESSAIS CLINIQUES DE "LEUCOTHÉRAPIE"

Peut-être pourrait-on faire entrer dans la « leucothérapie » l'ingénieuse méthode des abcès de fixation imaginée à Lyon en 1892 par le professeur FOCHIER (1), puisque l'injection de térébenthine a pour but de provoquer une leucocytose locale destinée à localiser, à « fixer » et à affaiblir les germes nuisibles répandus dans tout l'organisme ; mais comme il s'agit là d'une méthode bien spéciale dont l'étude demanderait seule de grands développements et qui, d'ailleurs, a été traitée à maintes reprises, nous ne nous y arrêterons pas davantage.

Les premiers essais de « leucothérapie » tentés au point de vue clinique furent faits par WALDSTEIN (2), en 1895, dans des cas de diphtérie.

WALDSTEIN eut l'idée de faire des injections de

(1) FOCHIER. — *Société obstétricale de France*, 1892.

(2) WALDSTEIN. — *Berl. Klin. Woch.*, 1895.

pilocarpine dans cette infection pour empêcher l'abaissement du chiffre des lymphocytes succédant à l'injection de sérum ; or, la maladie a une issue d'autant plus favorable que les lymphocytes reviennent plus vite à leur chiffre normal. Il injectait 2 milligrammes environ par jour, pendant huit ou dix jours, sans produire ni sueur ni salivation, et il eut dès le début de cette médication une augmentation des lymphocytes, un abaissement de la température, une amélioration de l'état général.

Il appliqua la même médication dans des cas d'adénites secondaires pour lesquelles il eut également abaissement de la température, en plus, diminution des tumeurs et disparition des troubles de compression. Dans les intervalles du traitement, il y eut moins de lymphocytes, réascension thermique, réapparition des phénomènes douloureux.

Nous avons hâte d'arriver à d'autres travaux très sérieux élaborés sur cette question et parus en 1896 dans le *Centralblatt für Gynœkologie*. Ils sont résumés dans un article du Docteur HOFBAUER (1) sous ce titre : « Sur la production d'une leucocytose artificielle dans le traitement de la fièvre puerpérale septique ».

Dans cet opuscule, l'auteur, après quelques mots sur les phénomènes de phagocytose, parle des applications de cette nouvelle méthode à la thérapeutique et des expériences du professeur HORBACZEWSKI, faites dans le but de trouver un principe leucocytogène actif.

(1) HOFBAUER. — *Centralblatt für Gynœkologie*.

Ce principe, découvert par HORBACZEWSKI, était la nucléine. C'est également celui dont HOFBAUER se servit pour produire l'hyperleucocytose chez ses malades atteintes de fièvres puerpérales. Disons, avant d'aller plus loin, que les résultats obtenus dépassèrent ce qu'il attendait.

Tout d'abord, il faut noter l'influence de ce traitement sur l'état général : celui-ci se relève très vite, la malade sort de son apathie et arrive à répondre très bien aux questions posées ; son pouls redevient bon la coloration ictérique de la peau disparaît et l'appétit reprend.

L'influence sur l'état local n'est pas moins considérable : les ulcères se modifient très rapidement, leur surface devient fraîche et se met à bourgeonner. Dans l'endométrite, la putréfaction diminue.

On constate quelquefois, dans les 24 premières heures, une élévation brusque de la température suivant l'injection de nucléine, mais il se fait vite une chute très brusque : ainsi, dans un cas, la courbe monta à 41° 6 pour tomber rapidement à 37° 8. Du reste, chez les sujets sains, cette leucocytose artificielle donne de semblables élévations de température.

L'injection de nucléine a également un retentissement sur le système osseux, qui se traduit par une sensibilité très grande, surtout appréciable du côté des tibias. N'est-ce pas, en effet, dans la moelle osseuse qu'a lieu la formation des leucocytes, et cette hyperactivité médullaire ne suffit-elle pas à expliquer ces phénomènes douloureux ?

Enfin, l'expérimentateur a vu que la production

d'acide urique coïncidait avec les variations du nombre des leucocytes dans le sang.

Citons encore, en 1896, les essais de MÜLLER et GOLDSCHIEDER (1) qui firent des injections d'extrait de rate dans des cas de tétanos, d'infection putride et à pneumocoques. Pour la première affection, ce traitement ne donna rien ; pour les deux autres il fut en partie douteux, en partie favorable. Aussi ces auteurs se montrèrent-ils très réservés sur le succès obtenu et pensèrent que la production artificielle d'hyperleucocytose était peu importante dans la thérapeutique humaine.

KUHNAU et WEISS (2), en 1897, traitant des pseudo-leucémiques par des injections de pilocarpine, observèrent les phénomènes suivants : après chaque injection de pilocarpine, le nombre des leucocytes qui se tenait à la normale ou même au-dessous, montait aussitôt. Aucun malaise, au contraire, amélioration notable. Les masses ganglionnaires diminuaient, l'état général se relevait, la rate augmentait. Cependant la dépression des forces devint extrême, des œdèmes apparurent et la mort survint.

Voulons-nous maintenant résumer en quelques mots les appréciations des auteurs qui nous ont précédé dans cette étude clinique et expérimentale de la leucothérapie ?

Il nous est facile de voir que les résultats obtenus n'atteignirent probablement pas ceux auxquels ils s'attendaient. JAKSCH, de Prague, dans ses essais de

(1) *Verhandlungen der Physiologischen Gesellschaft zu Berlin.*

(2) KUHNAU et WEISS. — *Zeischrift für Klin-Medicin*, 1897.

leucothérapie dans la pneumococcie, n'est pas du tout arrivé aux conclusions cherchées. LÉWY et RICHTER, un peu plus heureux, prétendent avoir eu quelques expériences concluantes en expérimentant sur le pneumocoque à l'aide d'injections de spermine.

La protalbumose en injection sous-cutanée, toujours dans des infections à pneumocoques, a peut-être donné à JACOB quelques succès, mais non assez probants pour qu'il faille s'y arrêter.

Quant à HAHN, GRAMMATSCHIKOFF, PAWLOWSKI, VAUGHAN, KRAUSMANN, BOSC et DELEZENNE, leurs expériences furent en grande partie négatives.

En clinique, WALDSTEIN, dans quelques cas de diphtérie, semble avoir eu avec la pilocarpine une diminution d'intensité de quelques symptômes graves. HOFBAUER, avec la nucléine d'HORBACZEWSKI, a traité victorieusement quelques fièvres puerpérales, notant presque chaque fois une amélioration sensible de l'état général.

Moins bons furent les résultats obtenus par MULLER et GOLSCHIEDER, KUHNAU et WEISS, ceux-là en traitant des pneumoniques et des tétaniques par de l'extrait de rate, ceux-ci en faisant agir la pilocarpine chez des pseudoleucémiques.

DEUXIÈME PARTIE

EXPÉRIENCES PERSONNELLES

CHAPITRE PREMIER

TECHNIQUE

A. — CHOIX D'UNE SUBSTANCE LEUCOCYTOGÈNE

De nombreuses substances peuvent provoquer la leucocytose. C'est ainsi qu'on a préconisé tour à tour : la spermine (1), l'albumose (2), l'extrait de rate (3), la pilocarpine (4), les toxines animales et végétales (5), la nicotine et la cocaïne (6) et bien d'autres encore. Plus récemment, MM. STASSANO et BILLON (7) ont

(1) LÖWY et RICHTER, *loco citato*.

(2) JACOB, *loc. cit.*

(3) MULLER et GOLSCHIEDER, *loc. cit.*

(4) HORBACZEWSKI, *Sitzungsberichte Wien Akademie* 1891-92. — KUHNAU et WEISS, *loc. cit.*

(5) CHATENAY, *loc. cit.*

(6) D^r DIRCKS DILLY. — *Leucocytoses toxiques chez les animaux normaux et splénectomisés*. Thèse de Lyon, 1902.

(7) STASSANO et BILLON. Etudes sur la leucocytose. *Comptes rendus de la Société de Biologie*, mai 1903,

constaté une assez forte leucocytose par l'injection d'un produit qui provoque chez les petits animaux une augmentation rapide mais passagère du nombre des globules blancs, tandis que chez le cheval et la vache cette augmentation est plus lente. Cette nouvelle substance est fabriquée industriellement sous le nom de « Talliamine ». Ainsi un lapin de 2 kil., qui reçoit une injection intraveineuse de 2^{cc} et dont la leucocytose = 13.500, donne vingt minutes après 9.750, et quarante minutes après 45.750 pour redescendre progressivement jusqu'à 11.250 en trois heures de temps. Ces mêmes auteurs ont constaté que cette hyperleucocytose portait sur les polynucléaires ; antérieurement ils avaient produit une leucocytose active dans le péritoine du cobaye par des injections de lécithine.

A quelques jours d'intervalle, MM. Marcel LABBÉ et Léon LORTAT-JACOB (1), dans une étude de l'action de l'iode sur le tissu lymphoïde, ont vu que les injections sous-cutanées d'iode produisaient une hyperactivité des organes lymphoïdes, rate et ganglions. Il y a dans ce cas hyperleucocytose active avec prédominance de mononucléaires.

Ces derniers moyens nous étaient naturellement inconnus quand nous avons entrepris nos expériences, aussi n'avons-nous pu vérifier leur valeur.

Des divers essais que nous avons entrepris, il nous a paru résulter que toutes les substances leucocytogènes étaient loin d'être inoffensives.

(1) MM. LABBÉ et LÉON L.-JACOB. — Action de l'iode sur le tissu lymphoïde. *Comptes rendus de la Société de Biologie*, mai 1903.

Aussi au début nous sommes-nous servis du sérum physiologique à 7‰ en injection intrapéritonéale. Nous en injections 5 à 6^{cc} chez le cobaye et 10 à 20^{cc} chez le lapin. Ces injections étaient répétées tous les deux ou trois jours pour maintenir à un taux à peu près constant le chiffre des leucocytes. Nous avons obtenu de la sorte des leucocytoses assez fortes pouvant s'élever jusqu'au chiffre de 30.000 leucocytes par millimètre cube et même plus.

Voici par exemple les résultats de deux de nos expériences :

A. — **Cobaye** de 670 gr.

25 février.	—	Leucocytose.		=	8.680
		Injection de 5 ^{cc} d'eau salée.			
26 février.	—	Leucocytose.		=	11.873
27	—	—		=	13.425
28	—	—		=	14.400
1 ^{er} mars.	—	—		=	13.082
4	—	—		=	19.096
7	—	—		=	19.200
8	—	—		=	14.028
10	—	—		=	7.750
11	—	—		=	5.673
13	—	—		=	5.580

B. — **Lapin** de 1950 gr.

28 mars.	—	Leucocytose.		=	10.400
		Injection de 10 ^{cc} d'eau salée.			
30 mars.	—	Leucocytose.		=	31.620
1 ^{er} avril.	—	—		=	16.120
3	—	—		=	18.220
		Injection de 20 ^{cc} d'eau salée.			

7	avril.	—	Leucocytose.		= 21.700
9	—	—	—		= 25.000
Injection de 20 ^{cc} d'eau salée.					
12	avril.	—	Leucocytose.		= 22.320
15	—	—	—		= 26.660
17	—	—	—		= 26.000
20	—	—	—		= 34.960

Mais comme il est possible que dans les résultats obtenus interviennent d'autres conditions que l'hyperleucocytose, comme par exemple l'élévation de la tension artérielle, les phénomènes de diurèse, la dépuration du sang que peut provoquer le sérum artificiel, nous avons dans une deuxième série d'expériences donné la préférence à la *nucléine*. C'est une substance extraite du noyau des cellules organiques et qu'on retire du jaune d'œuf de poule, de la levûre de bière, de la pulpe splénique, du foie, du lait de vache, etc... Celle que nous avons choisie est la nucléine dite d'HORBACZWESKY (1).

Nous avons toujours fait des injections sous-cutanées, vu leur simplicité avec une solution préparée de la façon suivante :

Nucléine d'Horbaczewski . . .	0 g. 50
Dissoute et triturée dans :	
Eau distillée	q. s.
Ajoutez :	
Acide phénique	0 g. 50
Eau distillée	q. s. pour 100 ^{cc}
Filtrez.	

(1) Cité par le docteur HOFBAUER. — *Centralblatt für...*, déjà cité.

Cette solution contient 0 gr. 005 de nucléine par centimètre cube ou seringue de Pravaz.

Nous injectons un quart ou un tiers de centimètre cube chez le cobaye, suivant le poids, et un centimètre cube environ chez le lapin, soit en général un demi-centimètre cube par kilogram. de poids vif. Nous répétions ces injections tous les deux jours, car l'effet de chaque injection se faisait sentir pendant celaps de temps souvent même un peu plus.

Voici comme exemple quelques chiffres obtenus par la nucléine.

A. — **Cobaye** de 555 gr.

1 ^{er} avril.	—	Leucocytose	= 9.300
		Injection de 1/2 ^{cc} de nucléine.	
2 avril.	—	Leucocytose	= 24.000
		Injection de 1/2 ^{cc} de nucléine.	
3 avril.	—	Leucocytose	= 16.000
4 —	—	—	= 12.000
		Injection de 1/2 ^{cc} de nucléine.	
5 avril.	—	Leucocytose	= 20.000
6 —	—	—	= 12.400
7 —	—	—	= 6.000

B. — **Lapin** de 2.000 gr.

1 ^{er} avril.	—	Leucocytose	= 12.950
		Injection de 1 ^{cc} de nucléine.	
2 avril.	—	Leucocytose	= 15.000
		Injection de 1 ^{cc} de nucléine.	
3 avril.	—	Leucocytose	= 22.000
4 —	—	—	= 12.400
		Injection de 1 ^{cc} de nucléine.	
5 avril.	—	Leucocytose	= 22.000
6 —	—	—	= 35.000
7 —	—	—	= 37.000

C. — **Cobaye** de 400 gr.

6 mai. — Leucocytose.	= 15.000
Injection de 1/4 ^{cc} de nucléine.	
1/2 heure après. — Leucocytose . .	= 9.300
1 heure après. — . .	= 18.600
2 — — . .	= 24.800
7 mai. — Leucocytose	= 30.000
8 — —	= 24.000

D. — **Lapin** de 1690 gr.

6 mai. — Leucocytose	= 13.000
Injection de 1 ^{cc} de nucléine.	
1/2 heure après. — Leucocytose. .	= 9.300
1 heure après. — . .	= 30.000
2 — — . .	= 37.000
7 mai. — Leucocytose	= 28.700
8 — —	= 35.000

Nous avons de plus recherché la formule hémoleucocytaire déterminée par les injections de nucléine. Voici nos résultats :

A. — **Cobaye** de 450 gr.

Injection de 1/4 ^{cc} de nucléine.	
Polynucléaires . . = 50	Mononucléaires = 50
1 heure après,	
Poly = 75	Mono = 25
2 heures après,	
Poly = 80	Mono = 20
5 heures après,	
Poly = 70	Mono = 30
24 heures après,	
Poly = 70	Mono = 30

B. — **Lapin** de 1850 gr.

Polynucléaires . . = 40 Mononucléaires = 40

Injection de nucléine 2^{ce}.

1 heure après,

Poly = 45 Mono = 55

2 heures après,

Poly = 65 Mono = 35

5 heures après,

Poly = 75 Mono = 25

24 heures après,

Poly = 70 Mono = 30

Il est facile de voir par ce simple tableau que ce sont les polynucléaires qui augmentent de nombre à la suite de l'introduction de nucléine dans l'organisme.

B. — PLAN GÉNÉRAL DE NOS EXPÉRIENCES

Avant de procéder à des expériences, nous avons soin de toujours diviser nos animaux en deux séries parallèles, mises exactement dans les mêmes conditions de poids, si faire se pouvait, d'âge, de nourriture, logeant dans la même écurie avec la même température ambiante.

Les uns étaient traités, les autres non traités : chez tous nous recherchions la leucocytose avant chaque expérience. Les animaux témoins étaient injectés soit avec une toxine, soit avec une culture microbienne dont nous connaissions parfaitement la virulence ; les « leucocytés » recevaient la même injection, en plus une injection de substance leucocytogène répétée tous les deux ou trois jours comme il a été dit plus haut.

Nous faisons très souvent dans le cours de nos expériences des numérations de globules blancs chez nos

animaux et notions chaque jour avec une scrupuleuse exactitude les symptômes observés chez chacun d'eux avec la date exacte de la mort.

Nous n'avons pas manqué non plus de faire l'autopsie de chaque animal et de relater soigneusement les lésions trouvées et lorsqu'il s'agissait d'abcès ou de collection purulente quelconque, nous avons toujours procédé à un examen microscopique.

Les animaux sur lesquels nous avons expérimenté sont les animaux ordinaires des laboratoires : le cobaye et le lapin. Nos expériences ont porté sur deux toxines (diphthérique et tétanique) et trois microbes (vibron septique, staphylocoque et streptocoque).

C. — MANUEL OPÉRATOIRE

Comme nous avons eu déjà l'occasion de le dire, nous avons injecté notre substance leucocytogène tantôt dans le péritoine, tantôt sous la peau ; injection intrapéritonéale avec le sérum physiologique, injection sous-cutanée avec la nucléine. Pour les agents infectieux, nous avons expérimenté trois voies d'introduction : la voie sanguine, chez le lapin par exemple, dont la veine marginale de l'oreille est facilement accessible, le péritoine et le tissu cellulaire sous-cutanés.

La numération des leucocytes a été faite avec l'appareil d'*Hayem-Nachet* et à l'aide du sérum acétique suivant :

Acide acétique cristallisé	0 g. 50
Chlorure de sodium.	0 g. 75
Eau distillée	100 g.

Il fallait attendre de 15 à 20' environ avant de

pratiquer les numérations pour que la dissolution de l'hémoglobine fut complète.

Nos numérations ont porté sur un grand nombre de carrés afin d'avoir une moyenne très approchante.

Il est maintenant une foule de précautions indispensables dont il faut avoir soin de s'entourer pour chaque numération de globules. C'est sur elles que MM. NICOLAS et P. COURMONT (1) ont appelé si souvent l'attention. En effet, il faut tenir compte non seulement de l'influence de la température extérieure, de l'âge de l'animal, du moment de la digestion, mais il faut encore éviter autant que possible les blessures répétées sur la région où on prend le sang, blessures qui pourraient amener une réaction inflammatoire et par conséquent un afflux de leucocytes.

Nous n'avons même jamais, lorsque nous prenions nos lapins avant les numérations, voulu saisir ces animaux par les oreilles, puisque c'est à ce niveau que nous prélevions du sang et que ce simple fait aurait pu entraîner un peu de congestion et par suite une variation du nombre de leucocytes dans le sang,

Même en prenant toujours ces précautions, MM. NICOLAS et COURMONT ont constaté que, chez un animal bien portant, la leucocytose normale pouvait varier d'un jour à l'autre dans des proportions quelquefois assez considérables. Nous-même avons trouvé, à un jour d'intervalle, chez des cobayes et des lapins absolument neutres, des différences très grandes pouvant atteindre le chiffre de 2 à 3.000 leucocytes par millimètre cube.

(1) *Loc. cit.*

CHAPITRE II

LEUCOTHÉRAPIE DANS LES INFECTIONS EXPÉRIMENTALES

Un des premiers microbes auxquels nous nous sommes adressés fut le staphylocoque cultivé en bouillon, chaque culture ne datant pas plus de vingt-quatre heures, de façon à avoir une virulence aussi grande que possible.

A. — STAPHYLOCOQUE

EXPÉRIENCE I. — (Lapin.)

LAPIN TRAITÉ	LAPIN TÉMOIN
(P=3.000 g.)	(P=3.000 g.)
20 juin 1902. — Leucocytose = 8.340.	Leucocytose = 9.150.
Injection de 20 ^{cc} d'eau salée à 7 ‰.	
23 juin. — Leucocytose = 19.560.	Leucocytose = 10.400.

Injection intraveineuse de 1/2^{cc} d'une culture de staphylocoque de 24 heures.

25 juin. — Un peu abattu. Très abattu.

26 juin. Mort dans la nuit précédente
(abcès miliaires du foie et des reins).

27 juin. — Mort à 7 heures
du soir (abcès miliaires du foie
et des reins).

RÉSULTATS. — Le lapin témoin est mort en 2 jours
et demi; le lapin traité, en 4 jours.

EXPÉRIENCE II. — (Lapin.)

LAPIN TRAITÉ

(P = 2.290 g.)

10 juin 1902. — Leucocy-
tose = 8.500.

Injection de 20^{cc} d'eau salée
à 7 ‰.

12 juin. — Leucocytose =
18.560.

Injection intraveineuse de 1/2^{cc} d'une culture de staphyloco-
ques par kilogr. de poids vif.

14 juin. — Injection de 20^{cc}
d'eau salée.

15 juin. — Mort vers midi
(Abcès miliaires viscéraux).

16 juin

18 juin

LAPIN TÉMOIN

(P = 2.060 g.)

Leucocytose = 9.400.

Leucocytose = 12.300.

Torpeur, somnolence.

Coma.

Mort dans la nuit précédente
(abcès miliaires multiples).

RÉSULTATS. — Le lapin témoin est mort en 5 jours
et demi; le lapin traité en 3 jours.

EXPÉRIENCE III. — (Lapin.)

LAPIN TRAITÉ

(P = 2.100 g.)

4 juin 1903. — Leucocy-
tose = 10.000.

Injection de 1/2^{cc} de nucléine
par kilog. de poids vif et répé-
tée tous les deux jours.

Injection intraveineuse de 1/4^{cc} par kilogr. de poids vif d'une
culture de staphylocoques.

6 juin. — Leucocytose =
20.400.

8 juin. — Leucocytose =
24.000.

10 juin. — Leucocytose =
18.000.

12 juin. — Mort à 9 heures
du matin. (Absès multiples du
foie et des reins. Examen mi-
croscopique positif.)

LAPIN TÉMOIN

(P = 1.820 g.)

Leucocytose = 9.400.

Leucocytose = 14.000.

— = 13.000.

Mort à 3 heures de l'après-
midi. Absès multiples du foie
et des reins. Examen microscopique = colonies de staphylo-
coques.

RÉSULTATS. — Survie de 42 heures du lapin traité
sur le témoin.

EXPÉRIENCE IV. — (**Lapin**).

LAPIN TRAITÉ

(P = 2.000 gr.)

4 juillet. — Leucocytose = 10.500. Injection de 1/2^{cc} de nucléine par kilogramme de poids vif répétée tous les deux jours.

Injection intraveineuse de 1/3^{cc} d'une culture de staphylocoques.

5 juillet. — Leucocytose = 24.500.

7 juillet. — Leucocytose = 22.000.

9 juillet. —

12 juillet. — Leucocytose = 26.000.

17 juillet. — Mort dans la nuit précédente. Nombreux abcès : reins, foie, rate. Examen microscopique positif.

LAPIN TÉMOIN

(P = 2.000 gr.)

Leucocytose = 11.000.

Leucocytose = 15.000.

Leucocytose = 12.500.

Mort dans la nuit précédente. Petits abcès au foie et aux reins. Recherche microscopique positive.

RÉSULTATS. — Le lapin traité a survécu huit jours au témoin.

CONCLUSIONS. — Dans l'intoxication expérimentale par le staphylocoque, nous avons eu, sur quatre expériences, trois survies dont une de huit jours, chez l'animal traité.

C'est par des cultures liquides de streptocoques en injection intraveineuse que nous commençâmes nos expériences de leucothérapie; deux essais seulement ont été fait avec ce microbe.

B. — STREPTOCOQUE.

EXPÉRIENCE I. — (**Lapin**).

LAPIN TRAITÉ	LAPIN TÉMOIN
(P = 2.580 gr.)	(P = 2.080 gr.)
5 janvier 1902. — Leucocytose = 6.700. Injection de 20 ^{cc} d'eau salée à 7 ‰.	Leucocytose = 5.800.
7 janvier. — Leucocytose = 24.800.	Leucocytose = 8.400.
Injection intraveineuse d'une culture de streptocoques, à raison de II gouttes par kilogramme de poids vif.	
8 janvier. — Un peu abattu.	Mort à 8 h. 1/2 du soir. Petits abcès miliaires du foie et des reins.
9 janvier. — Injection de 20 ^{cc} d'eau salée à 7 ‰.	
14 janvier. — Même injection.	
18 janvier. — Arthrite suppurée du genou droit. Ponction : le pus renferme des streptocoques.	
28 janvier. — Cachéxie progressive. Les phénomènes d'arthrite augmentent.	

4 février. — Mort. Deuxième arthrite purulente au niveau de la scapulo-humérale.

RÉSULTATS. — Le témoin est mort d'infection générale en 29 heures ; le lapin traité a présenté deux arthrites purulentes et a survécu près d'un mois.

EXPÉRIENCE II. — (Lapin.)

LAPIN TRAITÉ

(P = 1900 g.).

16 janvier 1902. — Leucocy-
tose = 8.400.

Injection de 20^{cc} d'eau salée,

Injection intraveineuse d'une culture de streptocoques, III
gouttes par kilog. de poids vif.

19 janvier. — Un peu abattu,
mange bien.

20 janvier. — Leucocy-
tose = 19.500.

21 janvier. — L'abattement
augmente.

22 janvier. — Mort dans la
nuit précédente.

LAPIN TÉMOIN

(P = 1.720 gr.)

Leucocytose = 6.300.

Dans le coma ne mange plus.

Mort dans la nuit précédente.

RÉSULTATS. — Le lapin témoin est mort en 30 heures et le lapin traité en 78 heures.

CONCLUSIONS. — Nous avons obtenu dans les deux cas une survie manifeste de l'animal traité : dans un cas, l'infection générale a pu se fixer, se localiser, ce qui a permis une survie de près d'un mois.

Désireux de voir ce que pourrait donner le traitement par les injections de substance leucocytogène dans les infections hypervirulentes, nous nous sommes adressés au vibron septique ou microbe de la gangrène gazeuse avec lequel nous n'avons, du reste, tenté qu'une seule expérience.

C. — VIBRION SEPTIQUE

(Cobaye.)

COBAYE TRAITÉ	COBAYE TÉMOIN
(P = 705 g.)	(P = 680 g.)
12 mai 1902. — Leucocytose = 7.540.	Leucocytose = 8.980.
Injection de 5 ^{cc} d'eau salée.	
15 mai. — Leucocytose = 19.220.	Leucocytose = 9.920.

A cinq heures de l'après-midi, injection d'une culture de vibron septique, soit 1/2^{cc} par 500 gr. de poids vif.

16 mai. — Mort à 3 heures de l'après-midi. Mort à 10 heures du matin.

Tous les deux avec un œdème local énorme.

RÉSULTATS. — Le cobaye témoin est mort 17 heures et le cobaye traité 22 heures après l'injection.

CONCLUSIONS. — Dans cette unique expérience nous avons eu une survie de deux heures chez le cobaye traité, survie insignifiante sans doute, mais dont il faut peut-être tenir compte étant donnée la virulence extrême du microbe injecté.

CHAPITRE III

LEUCOTHÉRAPIE DANS LES INFECTIONS PAR DES TOXINES MICROBIENNES

La toxine diphtérique et la toxine tétanique, étant de toutes les toxines celles qui ont été le mieux étudiées et celles qui sont le plus faciles à se procurer, sont les deux qui ont fourni le plus grand contingent d'expériences.

A. — TOXINE DIPHTÉRIQUE

EXPÉRIENCE I. — (Cobaye).

COBAYE TRAITÉ	COBAYE TÉMOIN
(P. = 570 gr.)	(P. = 490 gr.)
28 avril 1902. — Leucocy- tose = 10.400.	Leucocytose = 8.820.
Injection de 5 ^{cc} d'eau salée à 7 ‰.	
30 avril. — Leucocytose = 13.950.	Leucocytose = 10.700.
1 ^{er} mai. — Leucocytose = 13.950.	Leucocytose = 9.950.
Injection de 1 ^{cc} par 500 gr. de poids vif de toxine diphtérique. Injection de 5 ^{cc} d'eau salée.	

3 mai. — Leucocytose, = Leucocytose. = 20.400.
26.350. (Pas d'œdème local).

4 mai. Mort dans la nuit précédente.

5 mai. — Mort à 4 heures,
au moment où on lui faisait une
injection d'eau salée, trop serrée
par l'aide qui le tenait.

RÉSULTATS. — Le cobaye témoin est mort 3 jours
après l'injection de la toxine, le cobaye traité 4 jours
et demi après, en partie accidentellement.

EXPÉRIENCE II. — (Lapin).

LAPIN TRAITÉ
(P = 2.400 gr.)

LAPIN TÉMOIN
(P = 2.260).

5 mai 1902. — Leucocy- Leucocytose = 8.060.
tose = 10.000.

Injection de 10^{cc} d'eau salée
à 7°/oo.

7 mai. — Leucocytose = Leucocytose = 12.400.
32.860.

Injection de 1/2^{cc} par kilogr. de poids vif de toxine diphté-
rique.

9 mai. — Leucocytose = Leucocytose = 18.360.
57.350.

12. Mort dans la nuit précédente.

14 mai. — Mort dans la nuit
précédente.

RÉSULTATS. — Le lapin témoin est mort en 4 jours
et demi, le lapin traité en 6 jours et demi.

EXPÉRIENCE III. — (Cobaye).

COBAYE TRAITÉ	COBAYE TÉMOIN
(P = 700 gr.)	(P = 700 gr.)
10 juin 1903. — Leucocytose. = 8.400.	Leucocytose. = 9.600.
Injection de 1/4 ^{cc} de nucléine répétée tous les deux jours.	
Injection de 1/4 ^{cc} de toxine diphtérique.	
13 juin. — Leucocytose. = 24.000. (Œdème local).	Leucocytose = 12.000. (Œdème local).
16 juin. — Leucocytose = 24.000.	Leucocytose = 13.000.
22 juin. — Leucocytose = 22.000.	Leucocytose = 12.500.
26 juin. — Leucocytose = 20.000.	Leucocytose = 14.500.
1 ^{er} juillet. — Leucocytose = 23.000.	Mort dans la nuit. Congestion de tous les organes.
5 juillet. — Leucocytose = 18.000.	
9 juillet. — Leucocytose = 22.000.	
12 juillet. — Plaie au niveau de la cuisse injectée complètement cicatrisée. L'animal paraît entièrement guéri.	

10 août. — Mort probablement d'affection intercurrente (pas d'autopsie).

RÉSULTATS. — Le cobaye témoin est mort en quinze jours, le cobaye traité, en deux mois.

EXPÉRIENCE IV. — (Cobaye).

COBAYE TRAITÉ (P = 500 g.)	COBAYE TÉMOIN (P = 500 gr.)
4 juillet. — Leucocytose = 9.500.	Leucocytose = 9.000.
Injection de 1/4 ^{cc} de nucléine répétée tous les deux jours.	
Injection de 1/5 ^{cc} de toxine diphtérique.	
5 juillet. — Leucocytose = 19.500.	Leucocytose = 14.000.
8 juillet. — Œdème local.	Œdème local.
10 juillet. — Leucocytose = 22.000.	Leucocytose = 13.500.
12 juillet. — Petite plaie au niveau de la cuisse injectée.	Plaie beaucoup plus considérable.
10 août.	Mort.
12 août. — Mort.	

RÉSULTATS. — Le cobaye traité a survécu deux mois au cobaye témoin.

EXPÉRIENCE V. — (Cobaye).

COBAYE TRAITÉ (P = 450 gr.)	COBAYE TÉMOIN (P = 450 gr.)
17 juillet. — Leucocytose = 10.500.	Leucocytose = 9.000.
Injection de 1/4 ^{cc} de nucléi- ne tous les deux jours.	
Injection de 1/4 ^{cc} de toxine diphtérique.	
19 juillet. — Leucocytose = 18.500.	Leucocytose = 15.500.
22 juillet. — Leucocytose = 20.000.	Leucocytose = 12.500.
25 juillet	Mort. Congestion viscérale. Liquide dans la plèvre et le péricarde. Amaigrissement considérable.
28 juillet. — Leucocytose = 15.000.	
13 août. — Mort. — Pas de lésions.	

RÉSULTATS. — Le cobaye traité a survécu 18 jours au cobaye témoin.

CONCLUSIONS. — Sur cinq expériences faites avec la toxine diphtérique, l'injection de substance leucocyto-gène a donné cinq survies dont une de 18 jours et une vraisemblablement complète.

B. — TOXINE TÉTANIQUE

EXPÉRIENCE I. — (Cobaye).

COBAYE TRAITÉ	COBAYE TÉMOIN
(P = 380 gr.)	(P = 360 gr.)
27 mai. — Leucocytose = 7.750. Injection de 5 ^{cc} d'eau salée à 7 °/°.	Leucocytose = 9.640.
29 mai. — Leucocytose = 15.500.	Leucocytose = 6.200.
Injection de 1/10.000 ^{cc} de toxine tétanique sous la peau de la cuisse droite.	
30 mai. — Aucun phénomène tétanique.	Légère raideur de la patte droite.
31 mai. — Légère raideur de la patte droite. Injection de 5 ^{cc} d'eau salée.	Phénomènes tétaniques beaucoup plus marqués que chez le cobaye traité.
2 mai. — Raideur très nette de la patte droite.	Tétanos généralisé.
3 mai. — Contractures augmentent.	Mort à 6 heures du soir.
4 mai. — Tétanos généralisé. Mort à 10 heures du soir.	

RÉSULTATS. — Le cobaye témoin, tétanique au bout de 24 heures, est mort en 5 jours. Le cobaye traité, tétanique au bout de 40 heures, est mort après six jours.

EXPÉRIENCE II. — (Cobaye).

COBAYE TRAITÉ

(P = 580 gr.)

COBAYE TÉMOIN

(P = 580 gr.)

12 mai. — Leucocytose =
9.300. Injection de VI gouttes
de nucléine tous les 2 jours.

Leucocytose = 8.500

Injection de 1/10.000^{cc} de toxine tétanique sous la peau de la
cuisse droite.

13 mai. — Leucocytose =
18.000.

Leucocytose = 15.500.

15 mai. — Rien.

Un peu de raideur de la cuis-
se où a été pratiquée l'injec-
tion.

18 mai. — Phénomènes de
contracture à peine accusés.

Tout le train postérieur est
contracturé.

20 mai. — Leucocytose —
26.000.

Leucocytose = 20.000.

21 mai. — La contracture
augmente, le ventre est dejeté
un peu du côté sain.

Mêmes symptômes, mais beau-
coup plus intenses que chez
l'autre.

23 mai. — Etat stationnaire.

Etat stationnaire.

24 mai. — Leucocytose =
23.500.

Leucocytose = 18.000.

20 juin

Mort.

Le cobaye traité est mort
probablement pendant le mois
d'août ou de septembre; nous
l'avons abandonné à la fin de
juillet.

RÉSULTATS. — Le cobaye témoin, tétanique au bout
de trois jours, est mort au bout de 38 jours; le cobaye

traité, tétanique au bout de 6 jours, est mort plus d'un mois et demi après l'autre.

EXPÉRIENCE III. — (Cobaye).

COBAYE TRAITÉ (P = 500 gr.)	COBAYE TÉMOIN (P = 500 gr.)
17 juillet. — Leucocytose = 10.500.	Leucocytose = 11.000.
Injection de 1/4 ^{cc} de nucléine tous les deux jours.	
Injection de 1/5.000 ^{cc} de toxine tétanique sous la peau de la cuisse droite.	
18 juillet. — Leucocytose = 24.000.	Leucocytose = 15.000.
21 juillet. — Leucocytose = 22.500.	— = 16.000.
22 juillet. — Rien.	Rien.
25 juillet. — Piqûre à l'aide d'une aiguille plongée dans la toxine.	
26 juillet. — Leucocytose = 30.000.	Leucocytose = 20.000.
27 juillet.	Contracture de toute la cuisse où a été fait la piqûre.
28 juillet. — Commencement de contracture au niveau de la cuisse piquée.	
29 juillet. — Contracture un peu plus accentuée.	Contracture de tout l'arrière-train avec exagération de celle de la cuisse.
11 août	Mort. — Pas de lésions.
15 août. — Mort. — Pas de lésions.	

RÉSULTATS. — Le cobaye témoin, tétanique en 2 jours après la piqûre, est mort 16 jours après. Le cobaye traité, tétanique 3 jours après la piqûre, est mort 20 jours après.

CONCLUSIONS. — Ces expériences montrent : 1° que l'animal traité met plus de temps que l'autre à prendre des phénomènes de contracture ; 2° que ces phénomènes sont toujours moins accusés chez lui et qu'enfin il survit un certain temps au témoin ; le cobaye traité de l'Expérience II, semble bien pouvoir être considéré comme un cas de guérison.

CONCLUSIONS GÉNÉRALES

VALEUR DE LA MÉTHODE LEUCOTHÉRAPIQUE. — SON AVENIR

Arrivé au terme de notre étude, quelle idée pouvons-nous actuellement nous faire sur la valeur de la méthode leucothérapique ? A envisager dans leur ensemble les essais des auteurs qui nous ont précédé, on ne saurait nier que des résultats heureux ont été obtenus, tant au point de vue clinique qu'expérimental, mais les succès sont loin d'avoir été constants, et si, d'autre part, on a pu, dans un assez grand nombre de cas, obtenir par l'élévation artificielle de la leucocytose des actions préventives et palliatives manifestes, il faut bien reconnaître que presque jamais une action curative réelle n'a pu être atteinte.

Nos expériences personnelles ne font malheureusement que confirmer ces résultats encore incertains ; si, à maintes reprises, nous avons pu prolonger la vie des animaux traités, presque jamais nous ne sommes arrivés à les guérir.

Il ne saurait donc être question, du moins pour le mo-

ment, d'établir la moindre comparaison entre la méthode leucothérapique et la méthode sérothérapique, quels que puissent être encore les desiderata à combler au point de vue de cette dernière. Est-ce à dire que nous devons désespérer d'une façon définitive de la leucothérapie et que, devant l'incertitude et la faible portée des résultats obtenus, nous devons y renoncer à jamais ? Nous ne le croyons pas.

Comme méthode thérapeutique, la leucothérapie est en effet dans sa toute première enfance, et bien qu'on ne puisse, en aucune façon, prévoir ce que sera son avenir, il nous semble cependant possible d'entrevoir dans quel sens devront se diriger les travaux destinés à lui apporter des perfectionnements. C'est d'abord dans la recherche de *substances leucocytogènes très puissantes*, car les hyperleucocytoses que nous pouvons provoquer *artificiellement* sont en réalité assez faibles et sont loin d'atteindre le degré des hyperleucocytoses *naturelles* qui se produisent dans l'organisme sous l'influence des germes infectieux. Et comme le dit M. Marcel LABBÉ (1) dans un article récent, « il est possible que quand la chimie biologique nous aura mis entre les mains des agents capables d'exciter d'une façon plus puissante les organes hématopoiétiques, nous trouvions dans les hyperleucocytoses provoquées non plus seulement un traitement préventif, mais un traitement curatif des infections ».

D'autre part on ne devra pas seulement se préoccuper de perfectionner la *quantité* de la leucocytose pro-

(1) M. LABBÉ. — *Loco citato*.

voquée, mais aussi sa *qualité* : en effet, la connaissance plus approfondie des réactions leucocytaires au cours des différentes infections nous montre que ce sont tantôt les polynucléaires, tantôt les mononucléaires qui entrent en jeu, suivant qu'il s'agit de telle ou telle infection ou même suivant qu'il s'agit de telle ou telle période de la même infection (1). Et, à ce propos, M. METCHNIKOFF nous a montré toute l'importance du rôle des mononucléaires soit comme macrophages destinés à englober « tous les corps étrangers de digestion difficile » microbiens ou cellulaires, soit encore dans la production des antitoxines. Or les leucocytoses que nous provoquons artificiellement sont surtout des leucocytoses à polynucléaires ; peut-être y aurait-il intérêt dans un grand nombre de cas qu'il faudra préciser, à provoquer des leucocytoses à mononucléaires ; déjà des essais intéressants dans ce sens ont été faits à l'aide de la pilocarpine (METCHNIKOFF), de l'iode (LABBÉ et LORTAT-JACOB). Il y a là, on le conçoit, toute une série de perfectionnements pour la méthode leucothérapique.

Peut-être alors les hyperleucocytoses provoquées pourront-elles, transportées sur le terrain clinique, nous fournir des armes sérieuses dans la lutte contre les maladies infectieuses et constituer alors une leucothérapie digne de ce nom.

(1) BEZANÇON et LABBÉ. — « Mononucléose et Immunité », *Presse Médicale*, mai 1903.

CONCLUSIONS

- I. — Les essais leucothérapiques tentés dans ces dernières années n'ont donné que des résultats insuffisants tant au point de vue expérimental que clinique.
- II. — Dans nos propres expériences faites sur le lapin et le cobaye après des infections microbiennes et des intoxications nous avons obtenu les résultats suivants :
 - 1° Dans l'infection staphylococcique : des survies peu importantes et d'ailleurs inconstantes ;
 - 2° Dans l'infection streptococcique : des survies beaucoup plus considérables, indiquant une atténuation notable de l'infection ;
 - 3° Dans l'infection par le vibron septique (expérience unique), une survie insignifiante et dont il ne faudrait tenir aucun compte s'il ne s'était agi d'un microbe hypervirulent ;

4° Dans l'intoxication diphtérique : des survies constantes parfois notables et même vraisemblablement une guérison complète;

5° Dans l'intoxication tétanique : a) un retard constant de l'apparition des phénomènes tétaniques; b) une atténuation de ces phénomènes; c) une survie plus ou moins longue; dans un cas, même une guérison.

III. — On ne peut encore rien préjuger de l'avenir de la méthode leucothérapique; il faut s'attacher à perfectionner la méthode au point de vue à la fois de la quantité et de la qualité des hyperleucocytoses provoquées.

Vu,

LE DOYEN,

LORTET.

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE,

ARLOING.

Vu et permis d'imprimer,

Lyon, le 15 décembre 1903.

LE RECTEUR PRÉSIDENT DU CONSEIL DE L'UNIVERSITÉ,

G. COMPAYRÉ.

BIBLIOGRAPHIE DE LA LEUCOTHÉRAPIE

BROUARDEL et GILBERT. — Article « Pneumococcie », tome I, page 618.

FOCHIER. — *Société obstétricale de France*, 1892.

HAHN. — Ueber die Beziehungen der Phagocytose zur Alexin-Wirkung bei Sprospilzen und Bacterien. *Archiv für Hygiene*, 1896.

HOFBAUER. — Zur Verwerthung einer Künstlichen Leukocytose bei der Behandlung septischer Puerperal processe. *Centralblatt für Gynoeekologie*, 1896.

JACOB. — Ueber den Einfluss arteficiell erzeugter Leukocytoseveränderungen auf Künstlich hervorgerufene Infections Krankheiten. *Zeitschrift für Klin. Med.*, 1896.

KRAUSMANN. — *Thèse de Pétersbourg*, 1898.

KUHNAU et VEISS. — Weitere Mittheilungen zur Kenntnis der Harnsaureausscheidung bei Leucocytose und Hypoleucocytose sowie zur Pathologie der Leukæmie. *Zeitschrift für Klin. Med.*, 1897.

LABBÉ. — Essai de Leucothérapie dans les infections. *Presse médicale*, juillet 1903.

LÆWY et RICHTER. — Zur Biologie der Leucocyten.
Archiv für pathologische. Anatomie et Physiologie und für Klinische Medicin, CLI 2.

WALDSTEIN. — Beobachtungen an Leukocyten sowie übereinige therapeutische Versuche mit Pilocarpin bei der Diphtherie, Streptokokken, Angina, Lymphodrüsen, Erkrankungen, Tuberculose und Lupus. *Berlin. Klin. Woch.* 1895.

